

MEDICAL MATERIAL WITH ADHESIVENESS TO ORGANISM TISSUE

Patent Number: JP11033104
Publication date: 1999-02-09
Inventor(s): IKADA YOSHITO
Applicant(s): RES INST FOR PROD DEV
Requested Patent: JP11033104
Application Number: JP19970208522 19970716
Priority Number(s):
IPC Classification: A61L15/64; A61L25/00; A61L27/00
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medical material which can be decomposed and absorbed in an organism and is adhesive to organism tissue, by forming the material with a film, etc., made of a biological polymer cross-linked by a polyfunctional aldehyde.

SOLUTION: A polyfunctional aldehyde such as GA or TA is added to a solution of gelatine, collagen, or hyaluronic acid to produce a formed body, or soaked in a solution containing the polyfunctional aldehyde after forming. This causes amino groups or hydroxyl groups on a biological polymer to react with aldehyde groups and cross-linking is produced. Simultaneously, unreacted aldehyde groups remaining on the biological polymer give the formed body adhesiveness to organism tissue. The formed body is brought into direct contact with an affected part to use it as an adhesion preventing material, etc. It is also preferable to mix drugs into the material to use it as a tissue adhesive drug carrier. Shearing detaching force of a matter made by sandwiching the gelatine film 3 between the dermic layer 2 of pig skin and the cuticle 1 of pig skin and a weight is laid thereon to adhere can be increased together with the GA concentration up to about 300 mmol/l.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開平11-33104

(43)公開日 平成11年(1999)2月9日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 L 15/64
25/00
27/00

識別記号

F I

A 6 1 L 15/04
25/00
27/00

Z
V

審査請求 未請求 請求項の数3 FD (全5頁)

(21)出願番号

特願平9-208522

(22)出願日

平成9年(1997)7月16日

(71)出願人 000002336

財団法人生産開発科学研究所
京都府京都市左京区下鴨森本町15番地

(72)発明者 筒 義人

京都府宇治市五ヶ庄広岡谷2-182

(54)【発明の名称】 生体組織への接着性を有する医用材料

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 生体組織への接着性を有し、かつ生体内
で分解吸収される、優れた医用材料を提供する。

【解決手段】 生体内吸収性高分子材料を多官能性アル
デヒドにて架橋反応させ、その反応により残存したアル
デヒド基を有することにより、生体組織への接着性を有
する医用材料。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アルデヒド基を有する生体内吸収性高分子からなることを特徴とする、生体組織への接着性を有する医用材料。

【請求項2】 基材となる生体高分子材料が、ゼラチン、コラーゲン、ヒアルロン酸のいずれかであることを特徴とする、請求項1記載の生体組織への接着性を有する医用材料。

【請求項3】 請求項2に記載の生体内吸収性高分子材料をグルタルアルデヒド、テレフタルアルデヒドなる群から選ばれる多官能性アルデヒドにて架橋した請求項1記載の生体組織への接着性を有する医用材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、生体組織への接着性を有する生体内吸収性高分子材料からなる医用材料に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体組織、特に粘膜への接着性を有する医用材料として、纖維素フィブリンと酵素トロンビンを基材とする材料、酸化セルロースを基材とする材料、カルボキシメチルセルロースやアルギン酸を基材とする材料（米国特許US 542749A）、キサンタンガムを基材とする材料（米国特許US 5314915A）、ポリカルボフィルを基材とする材料（米国特許US 5213794A）、側鎖にカルボキシル基を有するアクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、マレイン酸、フマル酸を成分として含有する共重合体を基材とする材料（東独特許DD 285551）等が開発されている。これらは、生体組織とのイオン結合または水素結合により、接着性を発揮している。しかし、これらの結合は比較的弱い2次結合を利用しているため、医用材料が用いられる多くの状況下においては生体組織との接着力は十分でない。例えば、体内臓器の外科手術後の癒着を防止するため、従来から、酸化セルロースのガーゼ様のもの、ヒアルロン酸とカルボキシメチルセルロースの混合物からなるフィルム等が用いられてきた。これらは、創部に接着しやすくて創部を覆うことはできるものの、その接着力が十分でないために創面が治癒する以前に創面からはがれたり溶解してしまい、その癒着防止効果については疑問視する医家も多い。このように、従来の材料は生体組織への接着性があると言われてはいるが、その接着力は十分でない場合が多く、満足すべき癒着防止材は未開発というのが現状である。

【0003】 また、肝臓等のように毛細血管が発達している臓器の外科手術においては、創面からの出血防止のために纖維素フィブリンと酵素トロンビンを基材とする材料や綿状のコラーゲンが用いられてきた。これらは、創部の出血を一時的に抑えることはできるが、纖維素フィブリンと酵素トロンビンを基材とする材料では纖溶系

酵素による分解が起こる。一方、綿状コラーゲンについても、もともと組織への接着性があまり強くないため、その止血効果については疑問視する医家が多い。そこで、より優れた止血材を提供すべく、種々の該保護材の開発が試みられ、すでに市販されているものもある。しかし、これらは生体組織への接着性が十分でないか、十分に接着する場合でも、生体毒性を有する分解物が產生される等の問題がある。以上のように、従来の医用材料は、生体組織への接着性を有していない、生体内で分解吸収されない、分解物の毒性が大きい等の欠点があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 上述の実状に鑑み、組織欠損部位あるいは創傷部等の体内組織表面へ共有結合で接着するとともに接着部の組織へ不必要的傷害を与える、所定時間経過後は生体内で分解吸収され、治癒過程を障害しない優れた医用材料の開発が望まれている。そこで、本発明者は、上述の優れた医用材料の開発を技術的課題として、グルタルアルデヒド（以下、GAと略す）やテレフタルアルデヒド（以下、TAと略す）を用いて、ゼラチン、コラーゲンまたはヒアルロン酸の生体高分子を架橋させる数多くの実験を重ねた結果、生体組織に接着性を有するとともに生体内で分解吸収される医用材料を開発することができるという刮目すべき知見を得、前記の技術的課題を達成したのである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、GAやTA等の多官能性アルデヒドで架橋した、ゼラチン、コラーゲンまたはヒアルロン酸の生体高分子よりもなるフィルム、シート、スポンジおよび綿等を作製することで、生体組織への接着性を有する生体内吸収性高分子を提供するものである。

【0006】

【発明の実施の形態】 ゼラチン、コラーゲンまたはヒアルロン酸の溶液からの成型体の製造時に、GAやTAの多官能性アルデヒドを添加するか、もしくは成型後に多官能性アルデヒドを含有する溶液に浸漬することによって、生体高分子の分子上のアミノ基あるいは水酸基とアルデヒド基とを反応させて架橋を導入する。反応は、アルデヒド基量が、生体高分子の分子上のアミノ基や水酸基と反応した後、多官能性アルデヒド基の一部が残存するような条件下で反応する。つまり、アミノ基や水酸基よりもアルデヒド基が過剰に存在する溶液中、または生体高分子の成型体が膨潤しない反応溶媒中で成型体表面近傍に存在するアミノ基や水酸基よりもアルデヒド基が過剰に存在する条件下で行う。このような条件下では、多官能性アルデヒドの一部アルデヒド基が生体高分子の分子上に未反応の状態で残存する。この残存アルデヒド基が生体組織への接着に寄与するのである。

50 【0007】 以上のようにして製造されたアルデヒド基

導入材料を直接患部に接触させ、例えば、癒着防止材、止血材、接着テープ、血管内ステント等のいずれかとして使用する。あるいは、材料を成型時に薬物と混合しておき、組織接着性薬物担体として用いることも可能である。

【0008】なお、本材料を当該用途に適用後は、生体内で吸収され、一定期間経過すると消失する特性があり、体内に異物として残存することがない。

【0009】以下、本発明について実施例を挙げて詳細に説明する。

【0010】実施例1

アルデヒド基導入ゼラチンフィルムの作製

1 g のゼラチンを 9 m l のイオン交換水に溶解させ、これを直径 9 cm のシャーレに流延した後、風乾してゼラチンフィルムを得た。このゼラチンフィルム (2 cm × 6 cm) を、各々 100、300、500、700、1 000 ミリモル / リットルの GA 水溶液 (pH 7、50 m l) に浸漬し、60 °C にて 2 時間反応させて不溶化した。得られた架橋フィルムを、蒸留水で洗浄して生体高分子と反応していない GA を除去後、減圧下で乾燥させ、5 種の濃度のアルデヒド基導入ゼラチンフィルムを *

* 作製した。

【0011】アルデヒド基導入ゼラチンフィルムを用いた剪断引離し力測定

食肉センターより購入した生豚皮を 1 cm × 3 cm の短冊状に切り出し、皮下脂肪をメスにて十分除去後、接着力評価に用いた。1 枚の豚皮の真皮側に 1 cm × 1 cm のアルデヒド基導入ゼラチンフィルムを置き、その上に真皮側がゼラチンフィルムと接するようにもう一枚の豚皮を置いた。さらに、その上に 50 g の分銅をのせて 10 分間放置した後、島津製作所製のオートグラフ (AGS-5D) とロードセル (SBL-50N) を用いて、図 1 のように剪断引離し力を測定した。表 1 に、前記のアルデヒド基導入ゼラチンフィルムを用いた剪断引離し力測定結果を示す。処理液中の GA 濃度が 300 ミリモル / リットルになるまでは GA 濃度が増加するとともに二つの豚皮を引離すのに必要な剪断引離し力は増加した。それ以上では、反応液中の GA 濃度の増加にもかかわらず、剪断引離し力の増加はほとんど見られなかつた。

【0012】

【表 1】

GA処理濃度 (mM)	引き剥がし強度 (gf/cm²)
0	40
100	153
300	347
500	335
700	385
1000	375

【0013】実施例2

アルデヒド基導入コラーゲンフィルムの作製

仔牛皮膚由来のコラーゲン水溶液 (新田株式会社製) 7 0 m l をホモジナイザーを用いて強く攪拌することで泡立てる。これを直径 9 cm のシャーレに流延した後、凍結乾燥することで多孔質コラーゲンスponジを得た。この多孔質コラーゲンスponジを 50 kg / cm² で圧縮し、コラーゲンフィルムを得た。このコラーゲンフィルム (1 cm × 7 cm) を、25% GA 水溶液とトルエンを等量混合して強く攪拌後遠心分離して得た上清の GA トルエン溶液 10 m l に浸漬させ、60 °C にて 1 時間反応させた。得られた架橋フィルムをトルエンで洗浄して、残存しているコラーゲンと反応していない未反応 G

A を除去後、減圧下で乾燥させ、アルデヒド基導入コラーゲンフィルムを作成した。

【0014】アルデヒド基導入コラーゲンフィルムを用いた剪断引離し力測定

実施例 1 と同様の条件で剪断引離し測定を行った結果、アルデヒド基を導入する前のコラーゲンフィルムでは、剪断引離し力は 2.5. 5 g / cm² であったが、前述のアルデヒド基導入コラーゲンフィルムでは、7.6. 1 g / cm² に上昇した。

【0015】実施例3

アルデヒド基導入ヒアルロン酸フィルムの作製

0.64 g のヒアルロン酸を 12.7 m l の蒸留水に溶解させ、これを直径 9 cm のシャーレに流延した後、風乾

してヒアルロン酸フィルムを得た。このヒアルロン酸フィルム(2 cm × 5 cm)を50ミリモル/リットルのGAと0.01モル/リットルの塩酸を含むアセトン-蒸留水混合溶液(混合比8:2)50 mlに浸漬し、室温にて24時間反応させて不溶化した。フィルムをアセトンで洗浄して残存している未反応GAを除去し、十分乾燥させた後、アルデヒド基導入ヒアルロン酸フィルムを作製した。

【0016】アルデヒド基導入ヒアルロン酸フィルムを用いた剪断引離し力測定

実施例1と同様の条件で剪断引離し力を測定した結果、アルデヒド基を導入する前のヒアルロン酸フィルムでは、剪断引離し力は数 gf/cm²であったが、アルデヒド基導入ヒアルロン酸導入フィルムでは、55.8 gf/cm²に上昇した。

【0017】実施例4

ラットによる腹壁内接着実験

実施例1で作製したゼラチンフィルム(GA濃度500ミリモル/リットル)を用いた。5匹のラットをエーテル麻酔下に開腹し、それぞれのラットの右の腹壁の粘膜にアルデヒド基導入ゼラチンフィルム(1 cm × 1.5 cm)1枚を張り付けた後、閉腹した。一週間後を開腹してフィルム留置部を観察したところ、5例中4例は依*

*然として接着し、留置部に残存していた。

【0018】実施例2で作製したコラーゲンフィルムを用いて、同様の方法でラット腹壁内接着実験を行った結果、一週間後においても5例中3例は依然として接着し、留置部に残存していた。

【0019】実施例3で作製したヒアルロン酸フィルムを用いて同様の実験を行った結果、1週間後においても5例中1例は依然として接着し、留置部に残存していた。

10 【0020】比較例1

アルデヒド基還元ゼラチンフィルムの作製および剪断引離し力測定

実施例1で作製したアルデヒド基導入ゼラチンフィルムを、2.5%の水素化ホウ素水溶液(pH10、50 ml)に浸漬し、室温で15分間反応させてアルデヒド基をアルコール基に還元し、蒸留水で洗浄後、十分に乾燥させた。このフィルムを用い、実施例1と同様な方法で豚皮を用いて剪断引き離し力測定を行った結果を表2に示す。表1と表2からもわかるように、ゼラチンフィルムの架橋反応に用いたGA濃度にかかわらず、アルデヒド基の還元後は剪断引離し力は大きく低下した。

【0021】

【表2】

GA処理濃度 (mM)	引き剥がし強度 (gf/cm ²)
200	59.6
500	53.8
700	64.3
1000	48.0

【0022】比較例2

グリシン処理したゼラチンフィルムを用いた剪断引離し力測定およびラットによる腹壁内接着実験

実施例1で作製したアルデヒド基導入ゼラチンフィルム(GA濃度500ミリモル/リットル)を、各種濃度のグリシン水溶液(50 ml)に浸漬し、フィルム中のアルデヒド基とグリシンのアミノ基とを反応させた。グリシン処理ゼラチンフィルムを蒸留水で洗浄後、十分に乾

燥させた。このフィルムを用いて実施例1と同様に剪断引離し力測定を行った結果を表3に示す。表1と表3からもわかるようにゼラチンフィルムの架橋反応に用いたGA濃度にかかわらず、グリシン処理後は剪断引離し力は大きく低下した。

40 【0023】

【表3】

グリシン処理濃度 (mM)	引き剥がし強度 (gf/cm ²)
0	352
10	294
30	103
100	112
300	105
1000	79

【0024】上記のグリシン処理ゼラチンフィルム（グリシン濃度300ミリモル／リットル）を用いて、実施例4と同一方法でラットの腹壁に接着し、フィルム留置部を観察したところ、5例全例で留置部にフィルムが残存しておらず、腹腔内の他の場所に移動していた。

【0025】

【発明の効果】本発明による医用材料は、組織欠損部位あるいは創傷部等の体内組織表面へ共有結合で接着するとともに接着部の組織へ不必要的傷害を与えず、所定時間経過後は生体内で分解吸収され、治癒過程を障害しな*

* い優れた医用材料である。その特性を生かして、瘻着防止材、止血材、薬物担体、接着テープ、血管内ステント等の医用材料への応用が可能である。よって、本発明の20 産業利用性は、非常に高いといえる。

【図面の簡単な説明】

図1における符号

- 1 … 豚皮表皮
- 2 … 豚皮真皮層
- 3 … フィルム
- 4 … 分銅

【図1】

